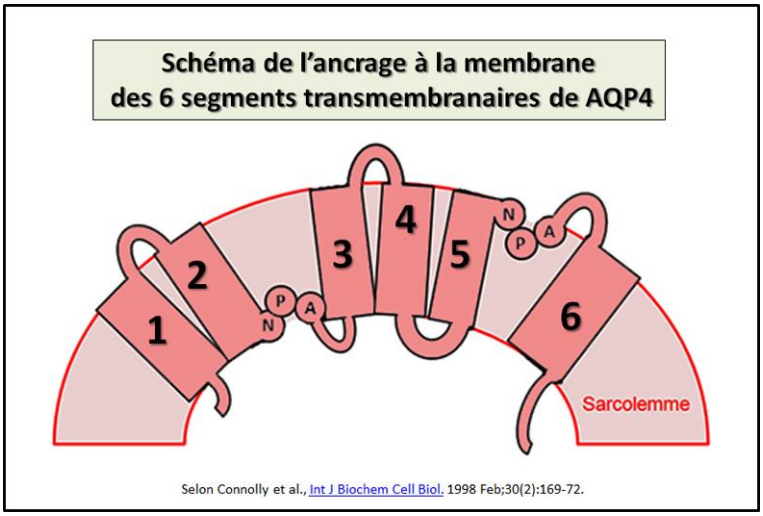
Aquaporine-4

Introduction



La famille des Aquaporines comprend plusieurs membres spécialisés dans le transport de l'eau au travers de la membrane. C'est ainsi que l'on a pu dresser un portrait-robot de ces diverses protéines qui possèdent toutes de nombreuses séquences trans-membranaires qui vont ancrer cette protéine à la membrane comme présenté dans le schéma ci-dessous issu d'une **revue sur cette famille de protéines**.

Dans ce schéma on représente le monomère Aquaporine possède 6 séquences trans-membranaires (indiquées par des rectangles rose numérotés de 1 à 6). Cette protéine possède ses extrémités N-terminale et C-terminale dans la zone cytoplasmique de la cellule.

Les motifs NPA (=Asparagine-Proline-Alanine) situés dans les boucles de jonctions après les séquences trans-membranaires 2 et 5, composent la charpente du canal trans-membranaire pour l'eau (H2O).

L'Aquaporine-4 n'est pas sur-exprimée par la vasopressine comme le sont les autres Aquaporines. Elle est exprimée dans le cerveau et sa distribution est compatible avec un rôle dominant dans l' osmorégulation. On la trouve également très abondante dans les poumons et l'estomac ce qui lui confère un rôle dans la sécrétion d'eau dans ces tissus, mais sa présence abondante dans le muscle squelettique lui fait probablement jouer un rôle dans la contraction musculaire.

Tableau récapitulatif des différentes séquences d' Aquaporine-4

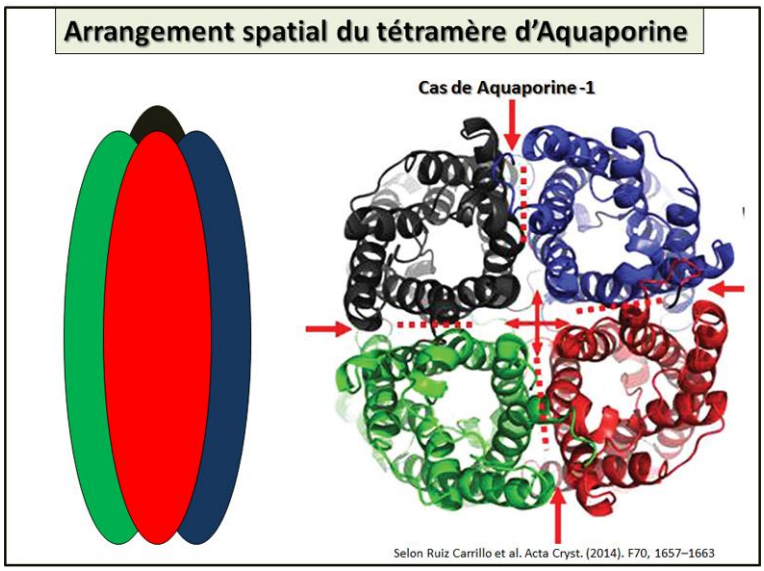
Protéine	PM	Gène	Site d'expression
Aquaporine-4	35 kDa	18q11.2-q12.1	Muscle

On trouvera de nombreuses informations de séquence dans le tableau ci-dessous, en particulier sur l'Aquaporine-4, soit l' AQP-4, qui a été clonée chez l'homme et c'est cette isoforme en particulier que l'on trouve dans le muscle

Toutes les propriétés répertoriées dans les banques de données sont résumées dans un tableau avec le lien suivant : (P55087).

Rôle fonctionnel de l'Aquaporine-4

Les Aquaporines et plus particulièrement l'AQP4 dans le muscle est une protéine spécialisée dans la perméabilité de la membrane à l'eau. En fait dans le muscle squelettique l'Aquaporine-4 va nécessiter au sein de la **membrane une relation spécifique avec d'autres partenaires** tels le complexe dystrophine et plus particulièrement avec les Syntrophines comme on va le voir dans le chapitre des partenaires membranaires de l'AQP-4.On va rencontrer préférentiellement l' AQP-4 comme abondante dans les fibre musculaires de type rapide (fast-twich).

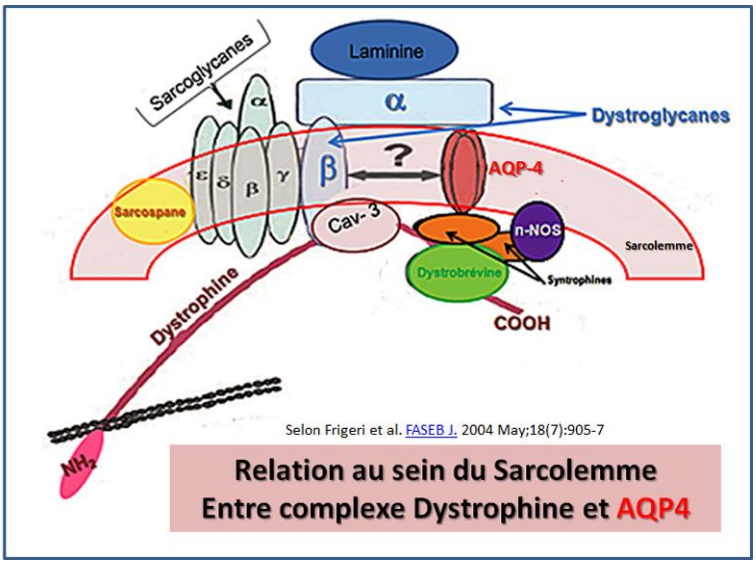


Les diverses organisations des tétramères d'Aquaporine-4 (AQP4) ont schématisés au niveau de la membrane plasmique de la cellule musculaire dans un travail utilisant la Microscopie Électronique de Cryofracture (*FFEM*). Les tétramères d'AQP4 forment des structures particulières appelées arrangements orthogonaux. Ainsi parmi plus de 13 isoformes d'Aquaporine actuellement répertoriée une analyse des cristaux obtenus à partir d'une aquaporine de type 1 permet d'illustrer la conformation du tétramère au sein de la membrane comme cela est illustré ci-contre (voir détails dans l'article en référence).

Partenaires membranaires de l'AQP-4

Il y a association entre des protéines appartenant au complexe autour de la dystrophine et l'AQP-4. Une démonstration directe est l'identification de l'Alpha-Syntrophine comme partenaire essentiel. En fait le *domaine PDZ* de l'Alpha-Syntrophine va ancrer l'AQP-4 mais aussi la n-NOS à la membrane de la fibre musculaire. La palmitoylation de la Dystrobrévine permet de restaurer la Syntrophine et l'AQP-4 dans un muscle déficient en dystrophine mais ne permet pas d'ancrer à la membrane du muscle la n-NOS. Au niveau

du muscle squelettique et plus particulièrement dans la zone dite des T-tubules , un récent travail vient de déterminer que l'on trouve la canal pour l'eau nommé Aquaporine-4 (AQP-4).



Un schéma récapitulatif de l'ancrage à la membrane autour du « complexe Dystrophine » est présenté ci -dessous selon les données récentes de la littérature. Des informations complémentaires sur son rôle dans le muscle squelettique sont également disponibles dans un article récent

Aquaporine-4 et Pathologies

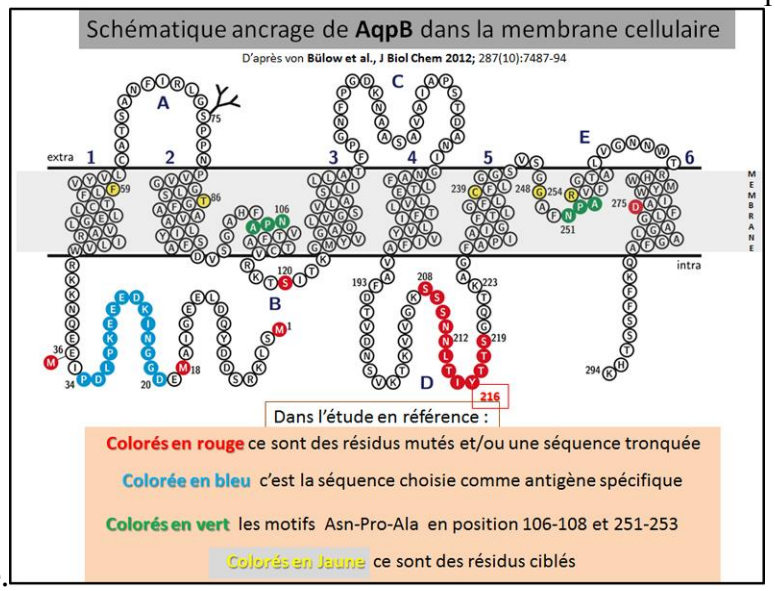
Les pathologies qui touchent *la balance de l'eau* dans la fonction cellulaire présentent une dérégulation de l'AQP-4. C'est des atrophies neurogéniques mais également dans le cas de la maladie de Fukuyama. Mais comme déjà indiqué dans la nature des partenaires de l'AQP-4 on trouve des anomalies de distribution immunocytologique de l'AQP-4 dans un muscle. Ceci a bien sur des répercutions sur la perméabilité à l'eau de la membrane du muscle de la souris mdx (déficiente en Dystrophine). Cependant il faut noter que dans la plupart des dystrophies musculaires humaines il y a altération de **l'expression de l'AQP-4** .On note ainsi une différence de la distribution de l'AQP-4 versus l'AQP-1 entre les cas de **Dystrophinopathies** ou de **Dysferlinopathies** (voir les chapitres correspondants). On notera également une réduction sévère de l'AQP-4 dans les cas de **Sarcoglycanopathies** comme dans les **Dysferlinopathies** déjà mentionnées. Ainsi le tandem Syntrophine-Dystrobrévine **joue un rôle important** tant pour la distribution de l'AQP-4 que pour la distribution de la n-NOS au sein de la membrane du muscle. dans les cas de pathologies neuromusculaires humaines. Du fait de son efficacité dans la régulation de l'eau et l'homéostasie des ions dans l'espace extracellulaire qui dépend de sa distribution spatiale dans les astrocytes, la répartition différente des formes d' Aquaporine de type 4, (AQP4) dans les échantillons de type IIB FCD (focal cortical dysplasia (FCD) = Dysplasie corticale focale) peut modifier le contrôle de l'homéostasie des fluides et le fonctionnement régulier **des cellules neuronales**.

On note par ailleurs que le déficit en AQP-4 provoque un changement dans l'architecture de la cellule gliale périvasculaire sans perturbation de la barrière hémato-endothélial. Toutes ces raisons font donc de l'Aquaporine-4 **une cible nouvelle pour lutter** contre ces diverses pathologies.

- **En résumé** une revue sur la caractérisation de l' Aquaporine-4 **dans le muscle et dans les dystrophies musculaires** se trouve répertoriée dans une récente revue.

Mise à jour récente (depuis 2011)

Un bilan bibliographique sur l'AQP4 est disponible en relation avec les pathologies dépendantes. **Plus récemment,** (Mai 2011), en utilisant des souris sans Aquaporine, « dites AQP4-nulle », un groupe de recherche analyse l'effet de cette absence d'AQP4 sur la morphologie et la composition en protéines du sarcolemme ainsi que sur le protéome de son muscle squelettique déficient en AQP4. L'analyse en immunofluorescence montre que l'absence d'AQP4 ne perturbe pas l'expression et la localisation cellulaire des protéines appartenant au complexe Dystrophine-Glycoprotéine, en dehors de ceux appartenant à la matrice extracellulaire, et aucune modification n'a été trouvée dans l'intégrité du sarcolemme. Ensemble**,** ces résultats suggèrent que l'AQP4 est cependant à considérer **comme un déterminant annexe** dans la régulation du métabolisme du muscle squelettique et il permet de mieux définir le rôle de cette voie des molécules d'eau dans la physiologie du muscle squelettique.

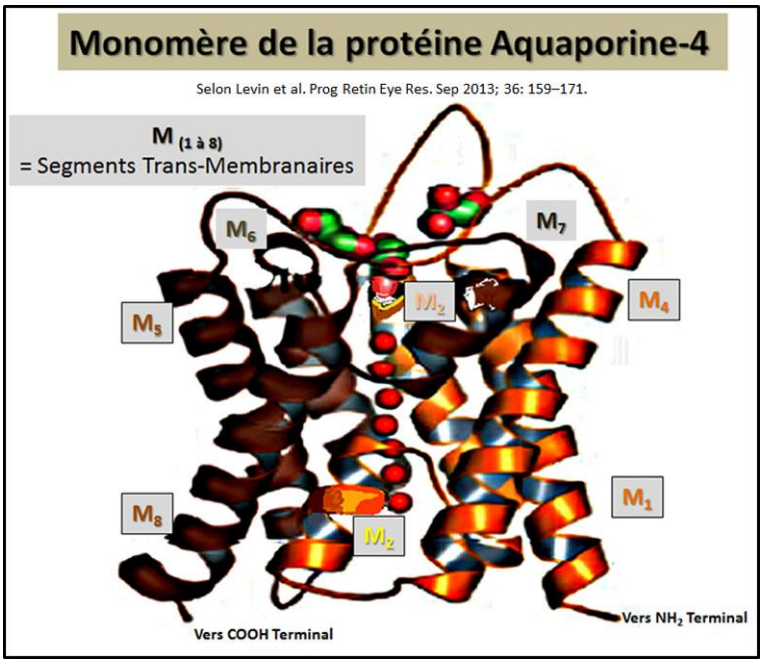


Un nouveau type d' Aquaporine a été découvert chez *D. discoideum*. Ce nouveau type d' AQP a été cloné sous la référence **AqpB.** Cette petite protéine d'environ 30 kDa possède 6 séquences trans-membranaires numérotée de 1 à 6. Cela implique des tronçon de la séquence totale qui forment des boucles situées dans le cytoplasme de la cellule et/ou disposées dans la zone de la matrice extracellulaire. Ces boucles sont codifiées de A à E tandis que les 2 extrémités N-terminale et C-terminale sont localisée dans le cytoplasme cellulaire. Une illustration schématise cette disposition comme présenté ci-dessous (Voir également détails dans l'article indiqué).

Localisé dans la boucle "D" le résidu Tyrosine Y216 (voir schéma ci-dessus) se présente comme un résidu clé pour permettre un bon fonctionnement du canal H2O. . (détail dans la référence indiquée).

- Une description détaillée de l'induction de l'Aquaporine-4 dans les astrocytes est disponible dans la référence indiquée

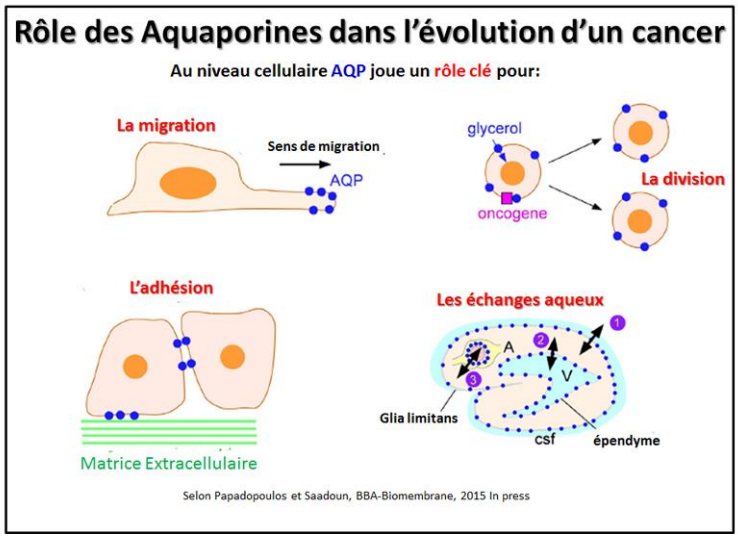
- L'utilité des **anticorps spécifiques** dirigés contre l'aquaporine-4 (en particulier celui baptisé « AQPA-Ab »), est utilisé chez les patients atteints de NMOSD («NeuroMyelitis Optica Spectrum Disorders »).
- Une technique de plasmaphérèse suivie d'une Thérapie dite IVMP permet d'éliminer efficacement des anticorps anti-AQP4 . Ce traitement est accompagné d'une amélioration substantielle de la déficience neurologique des patients atteints de NMOSD.
- Il existe une séropositivité pour les anticorps anti-Aquaporine-4 chez les patients atteints de « myasthénie gravis ».
- Un travail de recherche rapporte une mauvaise localisation de l' AQP4 qui précède des crises chroniques de l'épilepsie dans le modèle kaïnate du lobe temporal. (Voir détails dans l'article en référence)
- La contribution des cellules gliales et des canaux spécifique pour l'eau « Aquaporine-4 » dans le cas de la neuropathologie de l'arrêt cardiaque est encore ignoré ; c'est le commentaire général que font les auteurs de l'article en référence.
- Il existerait une relation temporelle entre l'aquaporine-4 et la protéine gliale fibrillaire du cervelet de rats chez les nouveau-nés comparés à des adultes auxquels on administre du venin d'araignée. (plus de détails sur cette perturbation de la BBB (blood brain barrier) dans le travail en référence.
- Il est fait mention d'une fonction immunologique de l'aquaporine-4 sur un cerveau de souris suite à une altération par un coup de poignard, de concert avec un inducteur de cytokines pro-inflammatoires, l' Ostéopontine.
- On observe un rôle important de **l'Aquaporine-4** dans l'expression post-traumatique dite syringomyélie.
- La pertinence clinique du niveau d'expression sérique de l'anticorps anti Aquaporine-4 est particulièrement évidente dans le cas d'une Neuromyélite Optique.
- Il est enregistré qu'une inhibition de l'aquaporine-4 augmente significativement le débit sanguin cérébral régional.
- Le produit référencé comme méthotrexate est une alternative à l'azathioprine dans les troubles du spectre des Neuromyélites optique qui présentent des anticorps anti-Aquaporine-4.
- L' expression de l' Aquaporine-4 contribue à la diminution de la teneur en eau du cerveau pendant le développement postnatal de la souris.
- Il y a une régulation négative du canal pour l'eau (=Aquaporine-4) chez le rat atteint d' Encéphalomyélite auto-immune expérimentale induite par la protéine basique de myéline.
- L'administration systémique de Lipopolysaccharides augmente l'expression de l'**Aquaporine-4** au niveau de la glande hypophyse antérieure chez le rat.
- Une récente découverte fait état de l'existence de ligands qui sont des peptides spécifiques pour s'associer avec les anticorps anti-Aquaporine 4.
- On peut maintenant suivre des anticorps anti-aquaporine-4 radiomarqués et obtenir des imageries pour le complexe anticorps –protéine. C'est un pas important et cela donne une méthode utile pour mieux comprendre les cas de Neuromyélite Optique.



De nombreuses illustrations didactiques de **l'importance de la distribution de l' Aquaporine de type 4 dans la rétine** sont maintenant disponible dans la référence indiquée. On y trouvera une nouvelle illustration pour la séquence de la protéine elle-même l'arrangement spatial d'un monomère et une schématisation possible pour la formation du réseau de tétramère susceptible de piéger les anticorps spécifiquement dirigé contre AQP4 (antiAQP4). De nombreux autres détails sont à consulter dans l'article indiqué, et seule l'architecture du monomère comportant les zones hélicoïdales trans-membranaires est représentée ci-dessous.

Plus particulièrement dans le muscle, le Transport de l'eau par le canal AQP4-dépendant, joue un rôle fonctionnel dans les adaptations induites par l'exercice musculaires squelettiques. Mais aussi récemment, la régulation de la polarisation de l'aquaporine-4 est mise en évidence via les péricytes au niveau des astrocytes corticaux chez la souris.

Nouvelles Avancées depuis 2015

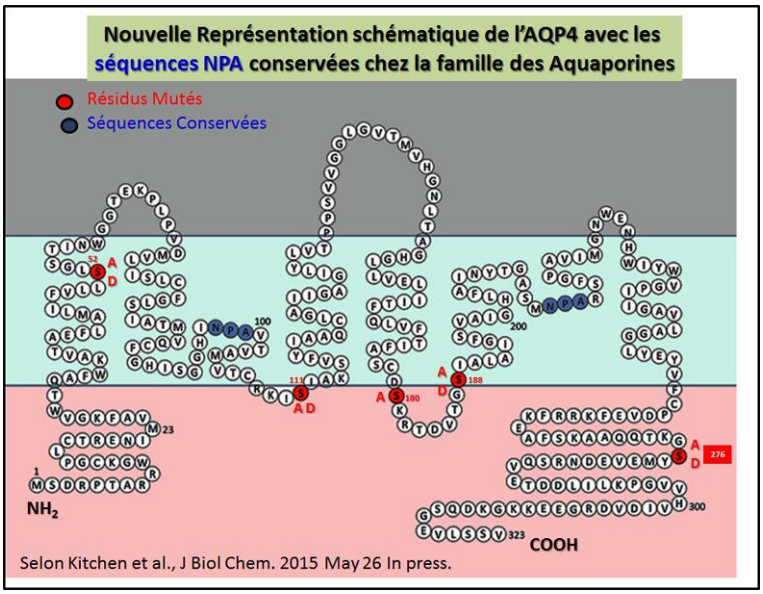


Une perte de la localisation de la protéine « AQP4 » avec perte de l'immunoréactivité du β-Dystroglycane peut provoquer un œdème cérébral suite à une hémorragie intracérébrale.Plusieurs revues de la littérature font la critique du statut de marqueur sérologique de neuromyélite optique pour les anticorps anti-Aquaporine-4

Une revue en particulier offre un guide pour le diagnostic précoce des troubles auto-immunes associées à neuromyélite optique en corrélation avec l'aquaporine-4 et ses anticorps spécifiques.

Les Aquaporines 4 sont ainsi décrites comme impliquées dans la bonne fonction des astrocytes et leurs altérations seraient responsables de troubles neuropsychiatriques. Le dogme actuel est donc de considérer que des rôles clés sont à associer avec la fonction des Aquaporines dans la biologie des tumeurs. Un **schéma récapitulatif,** présenté ci-dessus, illustre en **4 chapitres** l'implication centrale des Aquaporines dans l'évolution d'un cancer.

On va donc bien considérer actuellement les Aquaporines comme des biomarqueurs fiables pour diagnostiquer une neuromyélite optique.

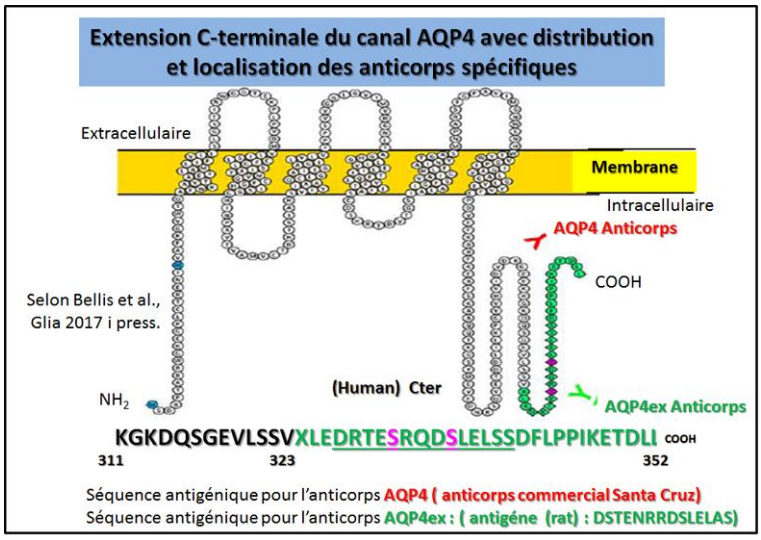


Puis un nouveau travail détermine les mécanismes moléculaires qui conduisent à la relocalisation induite de l'**Aquaporine-4** (cas de la tonicité musculaire rapide). Pour mieux appréhender les analyses versus la kinase PKA et son rôle avec la forme AQP4, une illustration indique la localisation sur la séquence primaire ancrée dans la membrane des diverses mutations analysées ainsi que la distribution précise dans la séquence des zones conservées de 3 résidus NPA. **Seulement** une phosphorylation sur le **résidu Sérine 276** permet une relocalisation de l'AQP4 à la membrane.

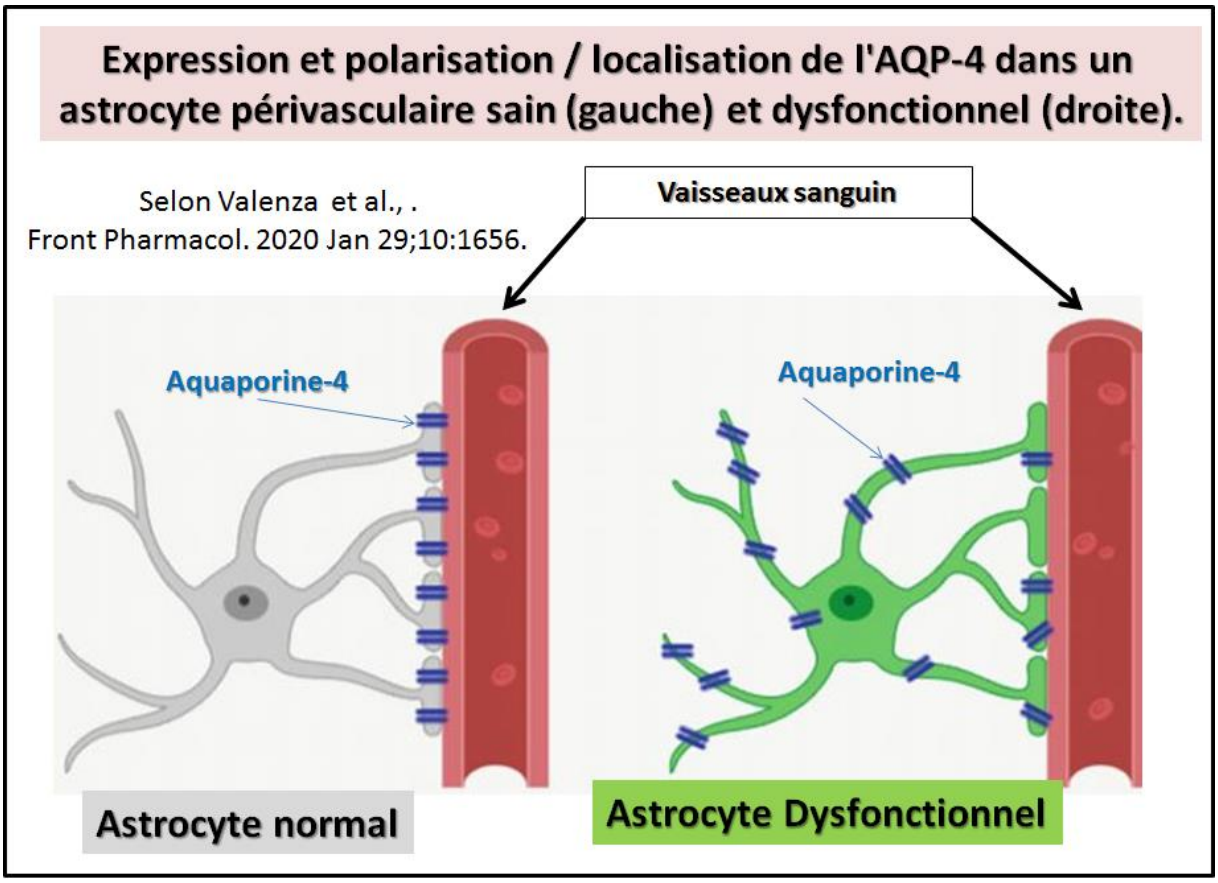
Des cellules T réactives dirigées contre l'anticorps **Aquaporine-4** sont suffisantes pour induire chez le modèle animal de la souris une Neuromyélite optique (Neuromyelitis Optica = NMO). La suppression de l'**Aquaporine-4** joue le rôle de Neuroprotecteur pendant la phase aiguë suite à des micros lésions cérébrales traumatiques chez la souris. L'**Aquaporine-4** est capable de réguler la vitesse et la fréquence de propagation de la dépression corticale propagation chez les souris. Enfin on va mieux définir l'**Aquaporin–**

4:comme un nouveau biomarqueur permettant de diagnostiquer efficacement les cas de Neuromyélite optique séronégative.

En fin 2016, les facteurs déterminant de la **densité des molécules d'AQP4** un canal pour H2O se situe à l'interface avec les vaisseaux sanguin au niveau du cerveau. Ce travail porte sur le cerveau de la souris et **implique l'alpha Syntrophine** comme partenaire nécessaire.



En 2017, cet intéressant travail apporte la preuve pour suggérer un rôle crucial du canal aquatique (AQP4) quant à son organisation supramoléculaire au niveau membranaire comme étant un élément clé en particulier pour les nouvelles isoformes. La démonstration est faite ans ce travail pour une expression dans les tissus d'isoformes supplémentaires et nouvelles du canal AQP4 , **caractérisées par un C-terminal spécifique.** Cela a pour conséquence une réduction du rassemblement des canaux AQP4 et favorise les interactions avec les Syntrophines. Ce nouveau mécanisme de régulation pourrait avoir des implications pathophysiologique importantes dans des conditions pour lesquelles des alternances ont été rapporté dans la structure AQP4. 'extension C-terminale représente 29 résidus supplémentaires et l'isoforme passe de 35 kDa à 38 kDa une illustration résume cette situation et la localisation des anticorps spécifiques de chacune des extrémités C-ter pour le canal AQP4 normal et étendu respectivement.



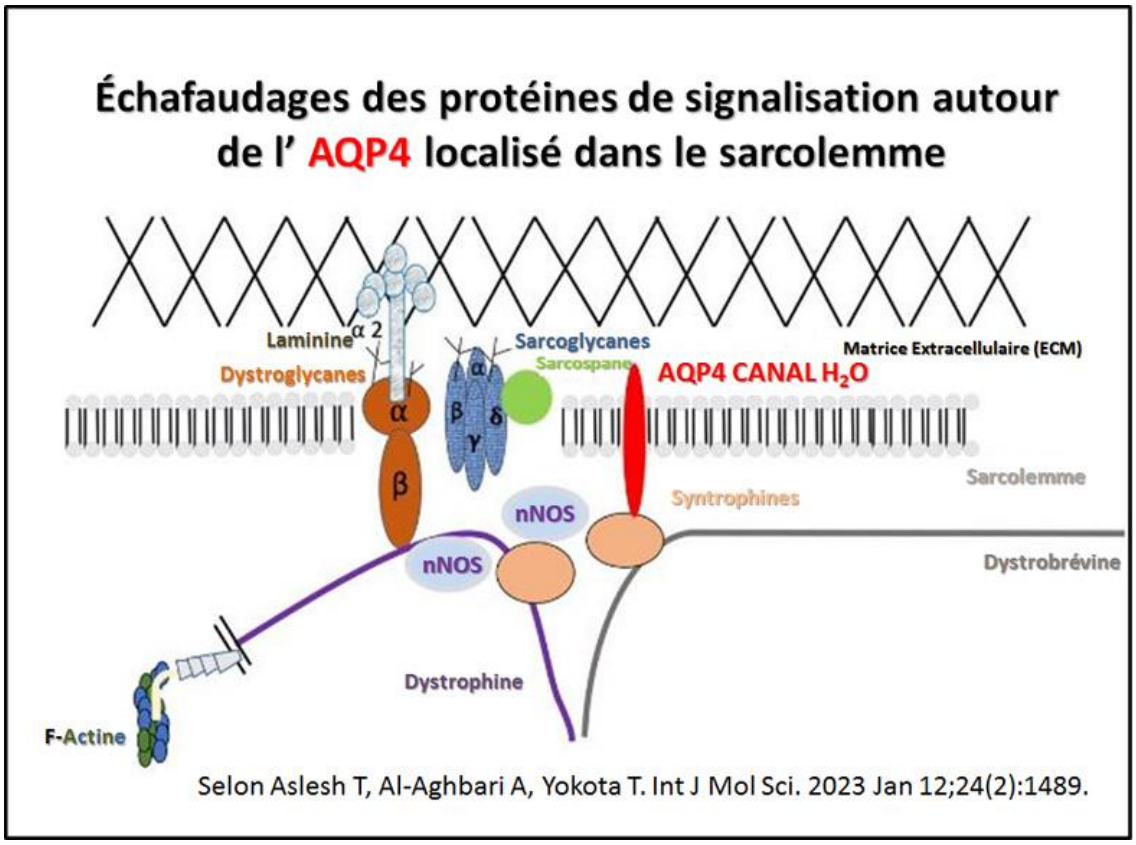
En 2020, cette nouvelle analyse prote sur le système d'élimination des déchets modifié dans le vieillissement et la maladie d'Alzheimer avec de façon préférentielle un focus sur l'aquaporine-4 astrocytaire. Un schéma simplifié permet de modéliser l'expression et la polarisation / localisation de l'AQP-4 dans un astrocyte périvasculaire Les processus astrocytes enveloppent le vaisseau en formant une gaine autour de lui. Le liquide céphalorachidien (LCR) s'écoule dans l'espace périvasculaire créé autour du vaisseau. Le canal d'eau astrocytaire AQP-4 est polarisé, car il est densément exprimé par les astrocytes presque exclusivement à l'extrémité des pieds, en contact direct avec l'espace périvasculaire, où il facilite les échanges d'eau. Cette illustration directement issue de l'article en référence est présentée ci-contre.

En 2021, dans cet article par rapport au contrôle normal, les expressions protéiques de Kir4.1 et AQP4 ont été régulées à la baisse de manière significative dans les rétines de rats diabétiques, qui ont été traitées par le ranibizumab. Les changements ci-dessus ont été récapitulés in vitro. De même, le taux de potassium intracellulaire dans les cellules rMC-1 traitées au glyoxal a augmenté, tandis que le sodium intracellulaire le niveau et le niveau de protéine Na + -K + -ATPase sont restés inchangés, par rapport au contrôle. Cependant, le ranibizumab le traitement a diminué le sodium intracellulaire, mais pas le potassium. En conclusion de cette étude i**l apparait que le ranibizumab a protégé les cellules de Müller de l'œdème intracellulaire diabétique grâce à la présence des canaux Kir4.1 et AQP4 qui vont lier directement VEGF-A.** Cela a également provoqué une réduction de la pression osmotique intracellulaire.

Cette étude porte sur l'infection à l'entérovirus 71 a induit une dépolarisation de l'aquaporine-4 en augmentant l'activité de la métalloprotéinase-9 de la matrice. Dans la présente étude, il a

été découvert que l'infection à l'entérovirus 71 (EV71) induisait une **dépolarisation de l'AQP4 dans le cerveau de la souris** et **a démontré que le β-dystroglycane (β-DG), le composant clé du complexe glycoprotéique de la dystrophine (DGC) qui ancre AQP4 à l'astroglie pieds finaux, s'est dégradée lors de l'infection. Une activité ou une expression élevée de la métalloprotéinase matricielle 9 (MMP9**) lors de l'infection a été trouvée dans des échantillons de cerveaux de souris et de liquide céphalorachidien (LCR) de patients. L'inhibition de l'activité de MMP9 par SB-3CT a sauvé la désintégration de β-DG et réduit la dépolarisation d'AQP4. L'œdème cérébral induit par une infection virale a également été amélioré par le traitement au SB-3CT chez la souris.

Dans cette étude en 2022, la signalisation canonique de la protéine morphogénétique osseuse régule l'expression de l'aquaporine-4 et de son complexe d'ancrage dans les astrocytes de souris. L'aquaporine-4 (AQP4) est le canal d'eau prédominant dans le cerveau ; elle est enrichie dans les processus de pied astrocytaires qui jouxtent les vaisseaux où elle est ancrée par une interaction avec le complexe de la protéine associée à la dystrophine (DAP). L'expression accrue et la mauvaise localisation concomitante de l'AQP4 le long des membranes plasmatiques des astrocytes sont des caractéristiques de plusieurs maladies neurologiques. Il est donc urgent d'identifier les voies de signalisation qui dictent la microdistribution de l'AQP4. Il est ainsi démontré ici que les protéines morphogénétiques osseuses (BMP) canoniques, en particulier les BMP2 et 4, régulent à la hausse l'expression d'AQP4 dans les astrocytes et dérégulent le complexe DAP associé en affectant de manière différentielle ses membres individuels. Figure également le fait que la présence de récepteurs BMP et l'activation de la voie Smad1/5/9 dans les astrocytes traités aux BMP. Notre analyse du cerveau de la souris adulte révèle la présence de BMP2 et 4 dans les neurones et dans une sous-classe de cellules endothéliales et l'activation de Smad1/5/9 dans les astrocytes. En **conclusion il apparait bien que la voie de signalisation canonique des BMP pourrait être responsable de la régulation de l'expression de l'AQP4 et des protéines du complexe DAP** qui régissent la compartimentation subcellulaire de cette aquaporine.



En 2023, on va trouver dans cette étude une mise à jour de l'évaluation du rôle de l'aquaporine 4 (AQP4) dans la fonction musculaire squelettique. AQP4 et AQP1 sont les AQP principalement exprimées dans le muscle squelettique. Depuis la découverte de l'AQP4, plusieurs études ont mis en évidence des niveaux réduits d'AQP4 chez des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et dans des modèles de souris, ainsi que dans d'autres maladies neuromusculaires telles que les sarcoglycanopathies et les dysferlinopathies. La perte d'AQP4 est attribuée à la déstabilisation du complexe protéique associé à la dystrophine (DAPC) dans la DMD, ce qui compromet la perméabilité à l'eau des fibres musculaires squelettiques. Cependant, les souris knock-out (KO) AQP4 semblent phénotypiquement normales. L'ablation de l'AQP4 n'entrave pas l'activité physique des souris, mais les empêche d'atteindre les performances démontrées par les souris de type sauvage. On a constaté que les niveaux d'AQP1 étaient régulés à la hausse dans les modèles de DMD et l'on pense qu'ils compensent la perte d'AQP4. Plusieurs groupes ont étudié l'expression d'autres AQP dans le muscle squelettique, mais ces résultats restent controversés. Dans cette revue, il est fait le résumé du rôle de l'AQP4 en ce qui concerne la fonction du muscle squelettique et les résultats dans les DNM, ainsi que les implications d'un point de vue clinique. Une représentation du complexe DAPC dans le muscle squelettique est présentée ci-contre. Le complexe DAPC est un système multicomposant divisé en sous-complexes : les dystroglycanes et les sarcoglycanes. Les composants cytoplasmiques tels que les syntrophines et la dystrobrévine servent d'échafaudages pour les protéines de signalisation. L'AQP4 est localisée dans le sarcolemme. Il existe également d'autres molécules de signalisation (par exemple, l'oxyde nitrique synthase neuronale, nNOS), des kinases, des ions, etc. La dystrophine, la plus grande protéine chez l'homme, stabilise le sarcolemme en reliant l'actine du cytosquelette à la matrice extracellulaire (MEC en anglais ECM =extracellular matrix).

En 2024, cet article indique une nouvelle interaction entre l'aquaporine 1 et la caspase-3 dans les cellules musculaires lisses de l'artère pulmonaire. L'hypertension pulmonaire (HTP) est une affection dans laquelle le remodelage du système vasculaire pulmonaire entraîne une hypertrophie de la paroi

vasculaire musculaire et une extension du muscle dans les artères non musculaires. Ces changements pathologiques sont principalement dus à une prolifération et une migration anormales des cellules musculaires lisses de l'artère pulmonaire (PASMC), des fonctions cellulaires améliorées qui ont été liées à l'augmentation de la protéine de la membrane cellulaire aquaporine-1 (AQP1). **Nous présentons ici des données qui établissent une nouvelle interaction entre l'AQP1 et l'enzyme protéolytique caspase-3.** L'analyse in silico de la protCependant, les mécanismes qui sous-tendent l'augmentation de l'abondance de l'AQP1 n'ont pas été entièrement élucidés. éine AQP1 révèle deux sites de clivage de la caspase-3 sur sa queue c-terminale, à proximité de sites d'ubiquitine connus. En utilisant des techniques de ligase de proximité à la biotine, nous établissons que l'AQP1 et la caspase-3 interagissent à la fois dans les cellules HEK293A et les PASMC de rat. En outre, il est démontré que les niveaux d'AQP1 augmentent et diminuent avec l'activité et l'inhibition de la caspase-3, respectivement. En fin de compte, des travaux plus poussés sur la caractérisation de cette interaction pourraient servir de base à de nouvelles thérapies de la maladie pulmonaire.

En 2024 cette étude démontre le rôle des aquaporines dans la septicémie - **une mise à jour.** Des études récentes suggèrent que les AQP, en particulier les aquaglycéroporines comme AQP3, AQP7, AQP9 et AQP10, jouent un rôle essentiel dans le métabolisme des cellules immunitaires et offrent de nouvelles pistes thérapeutiques pour le traitement de la septicémie. **Cependant, l'expression altérée des AQP, tels que AQP1, AQP3 et AQP5, est en corrélation avec la gravité de la septicémie,** et les polymorphismes de l'AQP5 ont été associés à de meilleurs taux de survie et à de meilleurs résultats dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) lié à la septicémie. Cela suggère que l'expression des AQP pourrait être utilisée pour stratifier les patients et adapter les traitements en fonction des profils individuels des AQP. En conclusion, les AQP jouent un rôle multiple dans la physiopathologie du sepsis, allant au-delà de l'équilibre des fluides et jouant un rôle crucial dans le métabolisme immunitaire et l'inflammation. Le ciblage des AQP offre de nouvelles stratégies thérapeutiques pour atténuer les lésions organiques induites par le sepsis et améliorer la survie des patients. La poursuite des recherches sur les fonctions métaboliques et immunitaires des AQP sera essentielle pour développer des thérapies ciblées qui pourront être mises en œuvre dans la pratique clinique.

Selon cet article il existe une implication de l'aquaporine 5 dans la réponse inflammatoire de l'œil sec primaire du syndrome de Sjögren : exploration de cibles thérapeutiques potentielles. Le syndrome de Sjögren (SS) est une maladie auto-immune chronique. Il est principalement dû à l'infiltration de cellules lymphoplasmiques dans les glandes exocrines, en particulier les glandes salivaires et les glandes lacrymales, ce qui entraîne une réduction de la sécrétion de larmes et de salive. La réduction du flux lacrymal peut déclencher le syndrome de Sjögren de l'œil sec (SSDE**). Bien que la physiopathologie de la xérose du SSDE reste incomplètement comprise, des avancées récentes ont identifié l'aquaporine-5 (AQP5) comme un facteur critique dans la dysrégulation de la glande exocrine et de l'épithélium, influençant la présentation clinique du SSDE par la modulation du microenvironnement inflammatoire et des processus de sécrétion lacrymale**. Cette revue vise à explorer les mécanismes de régulation de l'AQP5 dans la SSDE et à analyser son potentiel en tant que cible thérapeutique, fournissant ainsi de nouvelles orientations pour le traitement de la SSDE.

En 2024 cette étude démontre le rôle des aquaporines dans la septicémie - **une mise à jour.** Des études récentes suggèrent que les AQP, en particulier les aquaglycéroporines

comme AQP3, AQP7, AQP9 et AQP10, jouent un rôle essentiel dans le métabolisme des cellules immunitaires et offrent de nouvelles pistes thérapeutiques pour le traitement de la septicémie. **Cependant, l'expression altérée des AQP, tels que AQP1, AQP3 et AQP5, est en corrélation avec la gravité de la septicémie,** et les polymorphismes de l'AQP5 ont été associés à de meilleurs taux de survie et à de meilleurs résultats dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) lié à la septicémie. Cela suggère que l'expression des AQP pourrait être utilisée pour stratifier les patients et adapter les traitements en fonction des profils individuels des AQP. En conclusion, les AQP jouent un rôle multiple dans la physiopathologie du sepsis, allant au-delà de l'équilibre des fluides et jouant un rôle crucial dans le métabolisme immunitaire et l'inflammation. Le ciblage des AQP offre de nouvelles stratégies thérapeutiques pour atténuer les lésions organiques induites par le sepsis et améliorer la survie des patients. La poursuite des recherches sur les fonctions métaboliques et immunitaires des AQP sera essentielle pour développer des thérapies ciblées qui pourront être mises en œuvre dans la pratique clinique.

Selon cet article il existe une implication de l'aquaporine 5 dans la réponse inflammatoire de l'œil sec primaire du syndrome de Sjögren : exploration de cibles thérapeutiques potentielles. Le syndrome de Sjögren (SS) est une maladie auto-immune chronique. Il est principalement dû à l'infiltration de cellules lymphoplasmiques dans les glandes exocrines, en particulier les glandes salivaires et les glandes lacrymales, ce qui entraîne une réduction de la sécrétion de larmes et de salive. La réduction du flux lacrymal peut déclencher le syndrome de Sjögren de l'œil sec (SSDE**). Bien que la physiopathologie de la xérose du SSDE reste incomplètement comprise, des avancées récentes ont identifié l'aquaporine-5 (AQP5) comme un facteur critique dans la dysrégulation de la glande exocrine et de l'épithélium, influençant la présentation clinique du SSDE par la modulation du microenvironnement inflammatoire et des processus de sécrétion lacrymale**. Cette revue vise à explorer les mécanismes de régulation de l'AQP5 dans la SSDE et à analyser son potentiel en tant que cible thérapeutique, fournissant ainsi de nouvelles orientations pour le traitement de la SSDE.

En 2025, cette analyse présente le fait que la mélatonine atténue les dysfonctionnements cognitifs et glymphatiques induits par la restriction du sommeil via la polarisation de l'aquaporine 4. La restriction chronique du sommeil (RS) altère la clairance glymphatique des métabolites toxiques macromoléculaires, ce qui est associé à la perte de polarisation périvasculaire de l'aquaporine-4 (AQP4). Il a été démontré que la mélatonine (Mel) maintient le rythme circadien de la polarisation de l'AQP4. Cependant, le rôle de la polarisation de l'AQP4 dans les effets protecteurs de la mélatonine contre le dysfonctionnement cérébral induit par les SR n'est pas clair. Dans la présente étude, en utilisant un modèle modifié de souris SR à tige rotative, nous avons démontré l'effet temporel de la SR sur les déficits de mémoire à court terme et la mauvaise localisation de l'AQP4 dans l'hippocampe. **Des expériences ultérieures ont permis de caractériser le schéma dose-dépendant du Mel améliorant les altérations des fonctions cognitives et de la polarité de l'AQP4 induites par la SR**. Le traitement au Mel a amélioré le transport glymphatique chez les souris SR, comme l'ont révélé les expériences de traçage cérébro-spinal, et a réduit les niveaux d'amyloïde-bêta et de tau phosphorylé dans l'hippocampe. En outre, le Mel a significativement réduit l'activation des cellules gliales, la production de cytokines pro-inflammatoires et la perte de protéines synaptiques dans l'hippocampe des souris SR. Cependant, chez les souris knock-out AQP4, les effets protecteurs du Mel contre les altérations pathophysiologiques induites par le SR décrites ci-dessus ont été largement abolis. Mécaniquement, le Mel a activé le récepteur de la vitamine D et a ensuite augmenté l'expression de DTNA (Dystrobrevin Alpha), un composant clé du complexe associé à la dystrophine, qui à son tour a restauré la

polarisation de l'AQP4 dans des conditions chroniques de SR. Cette découverte indique que la clairance lymphatique médiée par l'AQP4 est nécessaire pour que les Mel puissent lutter contre la déficience cérébrale induite par la RS chronique.

Avec ce travail il est permis d'observer des changements moléculaires précoces induits par les anticorps de la neuromyélite optique dans l'aquaporine 4 et les protéines associées aux extrémités des astrocytes dans les tissus cérébraux murins. La maladie du spectre de la neuromyélite optique (NMOSD) se caractérise par la production d'auto-anticorps contre l'aquaporine 4 (AQP4). Étant donné que la NMOSD provoque progressivement des dommages neurologiques irréversibles et graves, il est essentiel de comprendre les changements moléculaires initiaux induits par la liaison de l'anticorps anti-AQP4 pour concevoir des interventions précoces. Cependant, les connaissances sur les effets des anticorps avant la perte d'AQP4 dans les tissus cérébraux sont limitées. En utilisant des tranches de cerveau de souris préparées en phase aiguë, il fut étudié l'impact moléculaire initial des anticorps du modèle NMO sur l'AQP4 et ses protéines associées. Il fut alors utilisé deux types différents d'anticorps du modèle NMO, E5415A et E5415B ; E5415A reconnaît les isoformes M1 et M23, tandis que E5415B se lie exclusivement à M23. Il est ainsi constaté que E5415A, mais pas E5415B, perturbait la localisation périvasculaire uniforme de l'AQP4, entraînant sa fragmentation. **Il fut alors également étudié l'impact de ces changements sur les protéines associées à l'AQP4 et fut constaté que les fortes colocalisations entre l'AQP4 et les composants du complexe dystrophine-glycoprotéine (DGC) étaient préservées, même après la fragmentation du schéma de localisation de l'AQP4.** Ainsi, cette étude révèle les premiers changements moléculaires dans le canal AQP4 au niveau des extrémités astrocytaires en réponse aux anticorps du modèle NMO et met en évidence les événements pathologiques précoces survenant dans la NMOSD.

Avec cette revue de nouvelles données sont mises à jour au sujet des variations diurnes de la clairance glymphatique sont-elles induites par la régulation circadienne de l'expression de l'Aquaporin-4 ? L'aquaporine 4 (AQP4) est une protéine astrocytaire clé qui canalise l'eau et qui est principalement localisée dans les extrémités périvasculaires, où elle jouerait un rôle crucial dans l'homéostasie des fluides cérébraux et la clairance des déchets glymphatiques. Des études antérieures ont suggéré que l'expression périvasculaire de l'AQP4 est régulée par des rythmes circadiens et atteint son maximum pendant la phase de sommeil, ce qui pourrait influencer la fonction glymphatique. Cependant, les preuves directes de la régulation circadienne de l'AQP4 restent limitées. Ici, nous avons étudié l'expression de l'AQP4 et la distribution périvasculaire dans l'hippocampe et le néocortex de souris au milieu du repos (jour) et au milieu de la phase active (nuit). Il est alors utilisé la microscopie électronique quantitative immunogold (EM), en plus de la microscopie confocale immunofluorescente, du Western blotting et de la qPCR pour évaluer la localisation et l'expression de l'AQP4 au niveau de l'ARNm et de la protéine. **Ces résultats n'ont révélé aucune différence significative dans la localisation périvasculaire de l'AQP4, les niveaux de protéines totales ou l'expression de l'ARNm entre le jour et la nuit.** En outre, l'expression des composants clés du complexe protéique associé à la dystrophine (DAPC), qui ancrent l'AQP4 aux extrémités astrocytaires, est également restée largement inchangée. Ces résultats remettent en question l'hypothèse selon laquelle la localisation de l'AQP4 est régulée par les rythmes circadiens et suggèrent que les différences circadiennes précédemment rapportées dans la fonction glymphatique sont médiées par des facteurs autres que l'expression de l'AQP4. Cette étude souligne la nécessité de poursuivre les recherches sur les mécanismes régissant la fonction glymphatique.

En 2025, dans cette étude il est question de la voie PDGFBB-PDGFRβ et les laminines dans les péricytes sont impliquées dans le changement temporaire de polarité de l'AQP4 au cours de la pathogenèse de l'épilepsie du lobe temporal. **Déclaration d'importance** L'épilepsie du lobe temporal (ELT) est un trouble neurologique courant et souvent résistant aux médicaments. La compréhension des changements moléculaires et cellulaires précoces pourrait révéler de nouvelles stratégies thérapeutiques. Cette étude démontre que les altérations de la polarité de l'aquaporine-4 (AQP4), un canal hydrique clé dans le cerveau, sont étroitement liées à l'épileptogenèse de l'ELT et se produisent parallèlement à des changements dans la couverture vasculaire des péricytes au cours de la progression de la maladie. Il est ainsi identifié en outre les laminines et le PDGF-BB comme des molécules dérivées des péricytes qui pourraient contribuer à maintenir la polarité de l'AQP4. Ces résultats mettent en évidence les interactions péricytes-astrocytes comme cibles thérapeutiques potentielles pour retarder ou réduire l'épileptogenèse, offrant ainsi un nouvel éclairage sur les mécanismes sous-jacents de l'ELT et de nouvelles pistes d'intervention.

Ce travail porte sur le Connectome Fluidique dans les Maladies Cérébrales : **Intégration de la Polarité Aquaporine-4 avec les Voies Multisystémiques dans la Neurodégénérescence.** Des altérations de la polarité de l'AQP4 ont été observées dans une variété de troubles neurologiques, y compris la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques, les lésions cérébrales traumatiques et le gliome; cependant, il est également observé que les mêmes altérations de la régulation des fluides se produisent dans toutes ces différentes maladies, mais qu'aucun événement en amont ne rend compte de l'altération de la polarité. **À terme, il sera défini les voies thérapeutiques émergentes pour restaurer le transport des fluides périvasculaires, et inclurons des agents thérapeutiques moléculaires conçus pour modifier l'ancrage de l'AQP4, des méthodes conçues pour moduler l'état des astrocytes, des systèmes d'administration de médicaments à base de biomatériaux et des méthodes thérapeutiques qui tirent parti de la modulation dynamique de l'interface neurovasculaire.** Les progrès futurs dans le profilage multi-omique, la protéomique spatiale, l'imagerie glymphatique et l'intelligence artificielle permettront une identification plus précoce des perturbations de polarité AQP4 et pourraient permettre le développement de plans de traitement plus personnalisés. Finalement, en reliant ces concepts ensemble, cette revue vise à définir la polarité AQP4 comme un aspect modifiable du « connectome fluidique », et à souligner son importance dans le maintien de la santé globale du cerveau dans tous les états pathologiques.

En 2026, ce nouvel article porte sur La polarisation de l'Aquaporine 4 et la fonction glymphatique dans la maladie d'Alzheimer : mécanismes, modulateurs et stratégies thérapeutiques. Bien que la maladie d'Alzheimer (MA) soit traditionnellement considérée comme un trouble de l'accumulation de β (Aβ) amyloïde cérébrale, de nouvelles données probantes ont déplacé l'attention vers les mécanismes de clairance altérés comme un facteur principal de la maladie sporadique. Au cœur de ce changement de paradigme se trouve le système glymphatique et son facilitateur obligatoire, l'aquaporine 4 (AQP4), dont la localisation polarisée aux extrémités astrocytaires est essentielle pour une clairance efficace des solutés interstitiels. La perte de polarisation de l'AQP4, appelée dépolarisation, est systématiquement observée dans les modèles murins AD comme un facteur d'échec glymphatique et dans le tissu post-mortem humain comme un corrélat de l'agrégation protéique. **Cette revue synthétise la compréhension actuelle des mécanismes moléculaires et cellulaires qui régissent la polarisation de l'AQP4.** Il y est discuté du complexe protéique associé à la dystrophine comme mécanisme d'ancrage primaire, du rôle de l'assemblage de particules orthogonales et de la commutation d'isoformes, et de l'impact des modifications post-traductionnelles. Il est ainsi également présenté comment divers facteurs, y compris les protéases, les voies de signalisation des kinases, les modulateurs circadiens, les protéines pathologiques, les

phénotypes d'astrocytes et les interventions liées au mode de vie, convergent pour réguler la polarité de l'AQP4. Enfin, il est alors évalué les stratégies thérapeutiques émergentes qui ciblent cet axe, y compris les facilitateurs pharmacologiques AQP4, les régulateurs de polarité en amont tels que les inhibiteurs de PERK, et les approches non invasives telles que la stimulation gamma à 40 Hz et l'exercice. En repositionnant la polarisation de l'AQP4 comme un point de contrôle homéostatique modifiable, les auteursindiquent que la restauration de la localisation périvasculaire de l'AQP4 représente une stratégie biologiquement saine pour améliorer la clairance endogène du cerveau et modifier la progression de la MA.

Cette analyse concerne la pathologie astrocytaire à 4R-tau entraîne une mauvaise localisation de l'aquaporine-4 (AQP4), un dysfonctionnement du système glymphatique et une dérégulation des neurotransmetteurs chez la souris. La pathologie astrocytaire à 4R-tau est une caractéristique pathologique majeure de la paralysie supranucléaire progressive (PSP) et d'autres tauopathies, mais sa contribution au dysfonctionnement du système glymphatique reste incertaine**. Il est ainsi montré ici que la surexpression spécifique aux astrocytes de 4R-tau chez la souris entraîne une mauvaise localisation de l'aquaporine-4 (AQP4), altère le flux glymphatique et conduit à une dérégulation des neurotransmetteurs ainsi qu'à des déficits comportementaux de type parkinsonien.** Ces résultats établissent un lien direct entre la pathologie astrocytaire à tau, l'altération du système glymphatique et le déclin neurologique fonctionnel, soulignant le système glymphatique comme une cible thérapeutique potentielle pour les tauopathies caractérisées par une pathologie astrocytaire à 4R-tau, notamment la PSP.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur l' **Aquaporine de type 4** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

A) **Aquaporine** avec son lot de références historiques.

B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

- **Protéine :** AQUAPORIN 4 ; AQP4
- **Pathologies associées :** Pas de mutation décrite à ce jour. ** Analyse et traitement chez la souris de la déficience provoquée en **AQP4**